

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

11 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 801 591

21 N° d'enregistrement national : 99 15077

51 Int Cl⁷ : C 07 D 521/00, A 61 K 31/33 // A 61 P 31/04

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 30.11.99.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 01.06.01 Bulletin 01/22.

56 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule

60 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

71 Demandeur(s) : AVENTIS PHARMA S.A. Société ano-
nyme — FR.

72 Inventeur(s) : CAPET MARC, GENEVOIS BORELLA
ARIELLE, MARTIN JEAN PAUL, MIKOL VINCENT,
RUBIN CARREZ CHANTAL et WENTZLER SYLVIE.

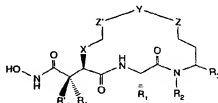
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) :

54 DÉRIVÉS MACROCYCLIQUES DE L'ACIDE HYDROXAMIQUE, LEUR PRÉPARATION ET LES COMPOSITIONS
QUI LES CONTIENNENT.

57 Dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de
formule générale (I) dans laquelle Y est -CH₂-, -CH₂-CH₂-
ou -CH=CH et Z et Z' représentent -CH₂- ou bien Y-Z ou Y-
Z' représentent -CH=CH et Z' ou Z sont définis comme ci-
avant; X est -CH₂-, O ou S; R₁ est phényle non substitué ou
substitué au cycloalcoyle (5 ou 6 chaînons), hétérocyclyle
mono ou bicyclic (5 à 10 chaînons), saturé ou insaturé (1
à 3 hétéroatomes: N, O ou S), éventuellement substitué ou
N-oxydé, ou alcoyle éventuellement substitué; R₂ est H, al-
coyle ou hydroxylalcoyle éventuellement substitués; R₃ est
H, alcoyle, alcoyloxy-carbonyl, carbamoyl, alcoylcarbama-
moyl ou dialcoylcarbomoyl, ou bien R₂ et R₃ forment avec
les atomes auxquels ils sont attachés, un hétérocyclyle azoté
à 5 ou 6 chaînons pouvant en outre contenir un autre hété-
roatome choisi parmi N, O ou S, et éventuellement substi-
tué, par un radical alcoyle, hydroxylalcoyle ou OH; R₄ et R'₄
sont identiques ou différents et représentent H, OH, alcoyle,
hydroxylalcoyle ou alcoyloxy; les radicaux alcoyle ou acyle
(1 à 4C) sont droits ou ramifiés, ainsi que leurs sels lorsqu'ils
existent et lorsque R₄ et R'₄ sont différents, leurs formes
diastéréoisomères ou leurs mélanges.

Les dérivés de formule générale (I) sont particulière-
ment intéressants comme antimicrobiens.

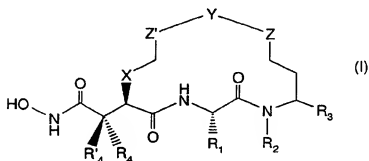


BEST AVAILABLE COPY



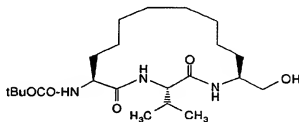
DERIVES MACROCYCLIQUES DE L'ACIDE HYDROXAMIQUE, LEUR
PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne de nouveaux dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale :



qui sont actifs comme antimicrobiens. L'invention concerne également leur préparation et les compositions les contenant.

Dans Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(4), 357 (1998) a été décrit un macrocycle de formule générale :



utile comme inhibiteur de proteases.

Cependant aucun agent macrocyclique dérivé de l'acide hydroxamique doué d'activité antimicrobienne n'avait été décrit ni suggéré jusqu'à cette date.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les dérivés de l'acide hydroxamique de formule générale (I) pour lesquels :

- Y est un radical $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$ et
- Z et Z' représentent $-CH_2-$ ou bien

Y-Z ou Y-Z' représentent $-CH=CH-$ et Z' ou Z sont définis comme ci-dessus,

- X représente -CH₂- ou un atome d'oxygène ou de soufre
- R₁ est un radical phényle non substitué ou substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogène, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro), ou un radical cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou bicyclique à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogène, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou un radical alcoyle éventuellement substitué [par un radical carboxy, alcoyloxy, carbonyloxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, alcoyloxy, carbonyloxy, benzyloxy, carbonylbenzyloxy, hydroxy, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonyle, phényle non substitué ou substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un radical hydroxy, alcoyloxy, méthylènedioxy, benzyloxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou par un radical cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou bicyclique, à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogène, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou par un radical benzyloxy],
- R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle éventuellement substitués (par un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxy, phényle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé, à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement lui-même substitué, par un radical alcoyle, hydroxy, halogène),
- R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy, carbonyloxy, carbamoyloxy, alcoylcarbamoyloxy ou dialcoylcarbamoyloxy, ou bien
- R₂ et R₃ forment ensemble, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un hétérocyclyle azoté à 5 ou 6 chaînons pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué, par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou hydroxy,
- R₄ et R'₄ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux hydroxy, alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoyloxy,

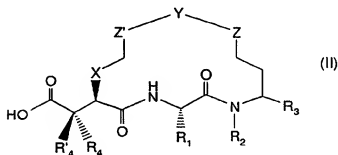
ainsi que leurs sels, sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

Il est entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

Lorsque R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle azoté, avec les atomes auxquels ils sont attachés, ce dernier peut être choisi (à titre non limitatif) parmi pyrrolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle, morpholinyle, thiomorpholinyle, imidazolidinyle, pyrazolidinyle. Lorsque R_1 ou R_2 portent ou représentent un substituant hétérocyclyle, à titre non limitatif ce dernier peut être choisi parmi thiényle, furyle, pyrrolyle, imidazole, imidazolinyle, thiazole, isothiazole, isoxazole, oxazole, thiadiazole, oxadiazole, tétrazole, pyridyle, tétrahydropyridyle, pyridazinyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyrazolinyle, quinolye, tétrahydroquinolye, isoquinolye, tétrahydroisoquinolye, indolye, indolinyle, iso-indolinyle, quinazolinyle, naphtyridinyle, quinoxalinyle, quinuclidinyle, ou parmi les cycles cités ci-dessus lorsque R_2 et R_3 forment ensemble un hétérocycle.

Lorsque R_1 ou R_2 représentent ou portent un substituant halogène, ce dernier est choisi parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés à partir de l'acide correspondant, de formule générale :



dans laquelle X, Y, Z, Z', R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_4' sont définis comme précédemment, par condensation de l'hydroxylamine dont la fonction hydroxy est de préférence préalablement protégée, puis éventuellement réduction du radical vinyène (lorsque Y, Y-Z ou Y-Z' représentent $-\text{CH}=\text{CH}-$ et lorsque l'on souhaite obtenir un produit pour lequel Y est $-\text{CH}_2-$ ou $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ et Z et Z' sont $-\text{CH}_2-$), suivie si nécessaire de l'élimination du/des radicaux protecteurs.

La condensation s'effectue en présence d'un agent de condensation comme un carbodiimide (dicyclohexylcarbodiimide, diméthylaminopropyl ethyl carbodiimide

comme le 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl carbodiimide par exemple) et d'hydroxybenzotriazole (hydrate de 1-hydroxybenzotriazole), à une température comprise entre -40 et + 40°C dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone ou N-méthyl 2-pyrrolidinone par exemple),
5 un ester (acétate d'éthyle par exemple) ou un solvant halogéné (dichlorométhane, dichloroéthane ou chloroforme par exemple). L'hydroxylamine est avantageusement mise en oeuvre sous forme de tétrahydropyranil hydroxylamine.

Il est entendu que lorsque R₁ ou R₂ portent un substituant amino ou carboxy, ou bien lorsque les radicaux R₁, R₂ et/ou R₃ portent un substituant hydroxy, et/ou l'un de R₄
10 ou R'₄ représente ou porte un radical hydroxy, ce/ces dernier(s) est/sont préalablement protégé(s). Le cas échéant la protection et l'élimination s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule, notamment selon T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis (2^{ème} éd.), A. Wiley - Interscience Publication (1991). Plus particulièrement lorsque R₄ ou R'₄ est un radical
15 hydroxy ce dernier peut être protégé sous forme dioxolane formé avec la fonction acide adjacente ; dans certains cas, il peut être avantageux de mettre en place cette protection dès les premières étapes de la préparation des intermédiaires et jusqu'à l'étape finale de préparation du dérivé de formule générale (I).

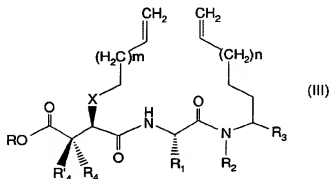
Le cas échéant l'élimination du radical protecteur d'hydroxy de la fonction
20 hydroxamique est mise en oeuvre selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment selon les méthodes décrites par T.W. Greene et P.G.M. Wuts dans la publication ci-dessus incorporée ici à titre de référence, ou selon ou par analogie avec les méthodes citées ci-après dans les exemples.

Le cas échéant, la réduction s'effectue par hydrogénation en milieu catalytique, plus
25 particulièrement en présence de palladium ou d'hydroxyde de palladium, sous pression d'hydrogène (100 à 3 000kPa, de préférence 100-300kPa) dans un solvant tel qu'un alcool (éthanol, méthanol, isopropanol par exemple) à une température comprise entre 0 et 150°C. A titre d'exemple l'hydrogénation catalytique s'effectue avantageusement en présence de palladium à 10% sur charbon ou d'hydroxyde de palladium à 20 % sur
30 charbon hydraté à 50 %.

Lorsque l'on prépare un produit ayant un substituant amino sur R₁ et lorsque l'étape de réduction est nécessaire, il peut être avantageux de passer intermédiairement par le

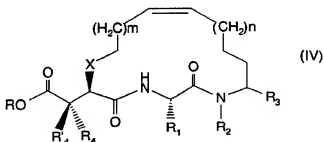
dérivé correspondant portant un substituant nitro, qui est réduit au cours de l'étape d'hydrogénation.

Le dérivé acide macrocyclique de formule générale (II) peut être préparé par cyclisation du dérivé ester de formule générale :



5

dans laquelle X, R₁, R₂, R₃, R₄ et R'₄ sont définis comme précédemment, R est le reste d'un ester facilement éliminable et n et m sont 0 ou 1, étant entendu que n+m = 1 ou 2, suivie éventuellement de la réduction de la liaison vinylique du produit intermédiaire obtenu, de formule générale :



10

dans laquelle X, R₁, R₂, R₃, R₄, R'₄, R, n et m sont définis comme précédemment, puis suivie de l'hydrolyse de l'ester obtenu.

Dans la définition de R, on entend par reste d'un ester facilement éliminable des esters choisis à titre d'exemple parmi l'ester t.butylique, méthylique, le mono ou polyméthoxybenzylique ou l'ester de 2-triméthylsilyléthyle.

15

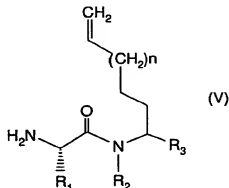
La cyclisation est avantageusement mise en oeuvre en milieu inerte (azote ou argon notamment), éventuellement anhydre, en présence de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine) ruthénium, dans un solvant organique

halogéné (dichlorométhane, dichloroéthane ou chloroforme par exemple) ou éventuellement dans un mélange avec un alcool (éthanol, isopropanol par exemple), à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel.

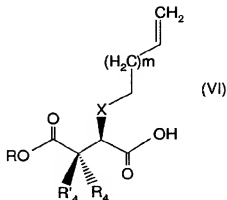
- 5 La réduction, le cas échéant, est effectuée par hydrogénation catalytique comme décrit précédemment pour la préparation d'un dérivé macrocyclique saturé de l'acide hydroxamique de formule générale (I) à partir d'un dérivé macrocyclique insaturé.

- L'hydrolyse de l'ester s'effectue selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment par hydrolyse acide, par exemple par l'acide trifluoroacétique, à une température voisine de 20°C, dans un solvant halogéné comme
10 notamment le dichlorométhane pour les esters t-butyliques ; par oxydation au nitrate de cérium ammoniacal à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel, dans un solvant tel que l'acétonitrile ou l'acétate d'éthyle pour les esters mono ou polyméthoxybenzyliques, par action d'un acide de
15 Lewis tel que le trichlorure d'aluminium ou d'un acide de Bronsted tel que l'acide trifluoroacétique en présence éventuellement d'anisole ou de thioanisole dans un solvant halogéné comme notamment le dichloroéthane ou le dichlorométhane à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel pour les esters benzyliques substitués ou non ; par action d'un fluorure tel
20 qu'un fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant comme l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile ou un alcool (méthanol, éthanol) à une température comprise entre 0°C et la température d'ébullition du mélange réactionnel pour les esters de 2-triméthylsilyléthyle.

- L'ester de formule générale (III) peut être préparé par synthèse convergente par
25 condensation d'une amine de formule générale :



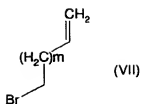
dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment, sur d'un acide de formule générale :



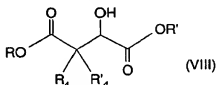
dans laquelle X , R_4 , $R'4$, R et m sont définis comme précédemment.

- 5 Il est entendu que lorsque R_1 ou R_2 portent un substituant amino ou carboxy, ces derniers sont préalablement protégés. De même lorsque les radicaux R_1 , R_2 et/ou R_3 portent un substituant hydroxy, et/ou lorsque l'un de R_4 ou $R'4$ représente ou porte un radical hydroxy, ce dernier est préalablement protégé. Le cas échéant la protection et l'élimination s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la
- 10 molécule, notamment selon T.W. Greene et P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis cité ci-avant. Lorsque R_4 ou $R'4$ est un radical hydroxy ce dernier peut être protégé à l'état de lactone formée avec la fonction acide adjacente. Dans ce cas la lactone est directement mise en oeuvre dans la réaction de condensation avec l'amine de formule générale (V).
- 15 La condensation s'effectue selon les méthodes habituelles de condensation peptidique, qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on opère en présence d'un agent de condensation comme un carbodiimide et d'hydroxybenzotriazole dans des conditions analogues à celles décrites ci-avant pour la préparation des produits de formule générale (I) à partir de l'acide de formule générale (II).
- 20 La préparation des amines de formule générale (V) et des acides de formule générale (VI) peut être effectuée notamment selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.
- En particulier, la préparation des acides de formule générale (VI) pour lesquels X est oxygène ou soufre peut être mise en oeuvre par action du dérivé bromé de formule
- 25 générale :

8



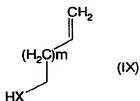
dans laquelle m est défini comme ci dessus, sur le diester de formule générale :



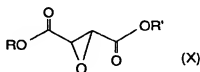
dans laquelle R_4 , R'_4 et R sont définis comme précédemment et R' est défini comme R, suivie soit de l'élimination sélective du radical R' , soit de l'hydrolyse du diester en diacide puis transformation en un monoester de formule générale (VI).

Les produits de formule générale (VIII) sont soit commerciaux, soit peuvent être préparés selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans les publications ci-après : J.M. Brown et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 114(4/5), 242-51 (1995) ; T.P. Loh, X.R. Li, Tetrahedron 55(35), 10789-10802 (1999) ; A.S. Kende et al Tetrahedron Lett., 30(43), 5821-4 (1989) ; D. Wasmuth et al., Helv. Chim. Acta, 65(1), 344-52 (1982) ; G.D. James et al., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 21, 2581-4 (1993).

Plus particulièrement aussi, la préparation des acides de formule générale (VI) pour lesquels X est oxygène ou soufre et R_4 ou R'_4 , représente hydroxy, peut être effectuée par action, en milieu basique, d'un alcool ou thiol de formule générale :

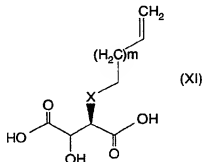


dans laquelle m et X sont définis comme ci-dessus, sur un dérivé époxyde de formule générale :



20

dans laquelle R est défini comme précédemment et R' est défini comme R, suivie de l'hydrolyse acide des fonctions esters en un diacide de formule générale :



dans laquelle X et m sont définis comme ci-dessus.

- 5 Pour la mise en oeuvre dans les opérations ultérieures, le diacide de formule générale (XI) peut être avantageusement protégé sous forme dioxolane formé entre la fonction hydroxy et la fonction acide adjacente.

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

10

Par ailleurs, lorsque R₄ et R'₄ sont différents, il existe des formes diastéréoisomères ; il est entendu que les formes diastéréoisomères des dérivés macrocycliques de formule générale (I) ou (II) et les mélanges des formes diastéréoisomères entrent aussi dans le cadre de la présente invention. Ces derniers peuvent être notamment séparés par chromatographie sur silice ou par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP).

15

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) qui portent un substituant amino ou alcoylamino peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

20

Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques (succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphthylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

25

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique de formule générale (I) portant un radical carboxy peuvent être transformés à l'état de sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels entrent également dans le cadre de la présente invention. Les sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylaminc, triéthylaminc, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phényéthylaminc, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphenylènediamine, benzhydramine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).

Les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique selon l'invention sont des agents antibactériens particulièrement intéressants.

In vitro, sur germes gram positifs les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique selon l'invention se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,5 et 128 µg/ml sur *Staphylococcus hominis* IP8203 ;

In vivo, le produit de l'exemple 1 s'est notamment montré actif sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus hominis* IP8203 à une dose d'environ 75 mg/kg par voie sous cutanée et à la dose de 125 mg/kg par voie orale (DC₅₀).

Enfin, les produits selon l'invention n'ont pas manifesté de toxicité. Le produit de l'exemple 1 ne manifeste pas de toxicité à la dose de 100 mg/kg par voie sous cutanée chez la souris.

Les dérivés acide macrocycliques de formule générale (II) sont des produits nouveaux utiles ici comme intermédiaires pour la préparation des produits selon l'invention. Il est entendu que ces produits entrent également dans le cadre de la présente invention. En outre, certains des produits de formule générale (II) manifestent également une activité antibactérienne.

Les produits cités dans les exemples sont particulièrement préférés ; les dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique ci-après sont également des produits intéressants :

- 5 • 2,N-dihydroxy-2-(5-isopropyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)acétamide
- 2-(5-tert-butyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)-2,N-dihydroxyacétamide
- 2,N-dihydroxy-2-[5-(1H-indol-3-ylméthyl)-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl]acétamide
- 10 • N-hydroxy-2-(5-isopropyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)-2-méthoxyacétamide
- 2,N-dihydroxy-2-[5-(1H-indol-3-ylméthyl)-7-(3-morpholin-4-ylpropyl)-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl]acétamide
- 15 • 2,N-dihydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide
- N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-2-méthoxyacétamide
- N-hydroxy-2-(3-hydroxyméthyl-5-isopropyl-4,7-dioxohexadécahydro-3a,6-diazacyclopentacyclotétradécèn-8-yl)acétamide
- 20 • N-hydroxy-2-(6-isopropyl-5,8-dioxohexadécahydro-2-oxa-4a,7-diazabenzocyclotétradécèn-9-yl)acétamide
- N-hydroxy-2-[3-isopropyl-1-(3-morpholin-4-ylpropyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 25 • N-hydroxy-2-[3-isopropyl-2,5-dioxo-1-(3-thiomorpholin-4-ylpropyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-(1-benzyl-3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide
- N-hydroxy-2-(3-isopropyl-2,5-dioxo-1-pyridin-3-ylméthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide
- 30 • N-hydroxy-2-(6-isopropyl-2-méthyl-5,8-dioxohexadécahydro-2,4a,7-triazabenzocyclotétradécèn-9-yl)acétamide

- 2-(3-tert-butyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide
- 2-(3-cyclohexylméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide
- 5 • N-hydroxy-2-[3-(1H-indol-3-ylméthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-3-(2-méthylsulfanyléthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 10 • N-hydroxy-2-[1-méthyl-3-(2-méthylsulfonylethyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-[1-(3-diméthylaminopropyl)-3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- N-hydroxy-2-[3-isopropyl-2,5-dioxo-1-(1-oxypyridin-3-ylméthyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 15 • N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)propionamide
- 3,N-dihydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)propionamide
- 4,N-dihydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)butyramide
- 20 • N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phényl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide
- 2-(3-benzyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-hydroxyacétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridyl)méthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 25 • N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(2-pyridyl)méthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(4-pyridyl)méthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-(5-tert-butyl-7-méthyl-3,6-dioxo-1-oxa-4,7-diazacyclotétradéc-2-yl)-2,N-dihydroxyacétamide
- 30

- N-hydroxy-2-[1-(2-hydroxy-2-phényléthyl)-3-isopropyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-[3-tert-butyl-1-(2-hydroxy-2-phényléthyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 5 • N-hydroxy-2,5-dioxo-2-[1-méthyl-3-(2-pyridyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(3-pyridyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-(4-pyridyl)-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 10 • N-hydroxy-2-(1,3-diméthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide
- 2-[3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 2-[3-[2-(4-fluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-2,N-dihydroxyacétamide
- 15 • 2-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-2,N-dihydroxyacétamide
- 2-[3-[2-(3,4-difluorophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 2-[3-[2-(4-acétamidophényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 20 • N-hydroxy-2-[3-[2-(4-méthoxyphényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 2-[3-[2-(3,4-diméthoxyphényl)éthyl]-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- 25 • 2-[3-(2-benzo[1,3]dioxol-5-yléthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide
- N-hydroxy-2-[3-(1-hydroxyéthyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide
- 30 • N-hydroxy-2-(3-hydroxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétamide

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Exemple 1

5 A une solution de 2 g de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamide dans 60 cm³
 d'un mélange de méthanol et d'eau (1/1 en volumes) on ajoute 1,26 g de
 paratoluènesulfonate de pyridine. Le mélange réactionnel est chauffé à une
 température voisine de 65°C pendant 1 heure puis agité à une température voisine de
 20°C pendant 20 heures. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite
 (13 kPa) et le résidu repris par 50 cm³ d'eau. L'insoluble est séparé par filtration,
 10 rincé par trois fois 25 cm³ d'eau puis trois fois 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle et
 séché sous pression réduite (0,1 kPa). On obtient ainsi 0,95 g de (3S,6R)-N-hydroxy-
 2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl) acétamide fondant à
 252°C.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ en ppm). Présence de deux
 rotamères dans les proportions 90 - 10 : 0,82 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,89 (d, J =
 6,5 Hz : 3H) ; de 0,95 à 1,70 (mt : 14H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,13 (dd, J
 = 15 et 6 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,73 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,05 (2 s
 : 3H en totalité) ; 4,30 (td, J = 13 et 3,5 Hz : 0,9H) ; 4,55 et 4,66 (2 t, J = 9,5 Hz
 : 1H en totalité) ; 7,90 et 8,16 (2 d, J = 9,5 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,95 (2
 20 mfs : 1H en totalité) ; 9,72 et 10,33 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl)-N-
 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé de la manière suivante : à
 une solution de 2 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-
 dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-
 25 yloxy]acétamides dans 75 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,2 g d'hydroxyde de palladium à
 20 % sur charbon, hydraté à 50 %. Le mélange est agité pendant 20 heures sous
 170 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C puis purgé à l'argon. Le
 catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par deux fois 20 cm³ d'éthanol.
 Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 2 g de
 30 (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-
 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme de solide amorphe utilisé tel quel
 dans les synthèses ultérieures.

5 C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 1,8 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement 1,11 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 0,39 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 0,68 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Après ajout de 50 cm³ d'eau, la phase organique est séparée par décantation, lavée successivement par 50 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2 g de mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,08.

20 La (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine peut être préparée selon la méthode décrite par M. Perbost, T. Hoshiko, F. Morvan J. Org. Chem. (1995), 60(16), 5150.

25 D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle dans 25 cm³ de dichloro-méthane, on ajoute goutte à goutte 8,8 cm³ d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est dissous dans 50 cm³ de dichlorométhane et la phase organique lavée successivement par deux fois 50 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-

yl)acétiques sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- 5 E Le mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 5,5 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle dans 4 dm³ de dichlorométhane est dégazée pendant 1 heure par barbotage d'azote. On ajoute ensuite 1,04 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine) ruthénium et agite pendant 4 heures à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'azote.
- 10 Le mélange réactionnel est encore agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 3,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétates
- 15 de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,19

- E Le (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle-(R) peut être préparé de la manière suivante : à
- 20 une solution de 5,14 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle dans 50 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement 4,47 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et 1,62 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 5 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-pent-4-
- 25 énylbutyramide dissous dans 50 cm³ de dichlorométhane et coule goutte à goutte 3,27 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Après ajout de 50 cm³ d'eau, la phase organique est séparée par décantation, lavée successivement par 50 cm³ d'eau puis 50 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et
- 30 concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle-(R) sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,37.

Q Le chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-pent-4-énylbutyramide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 16,8 g de (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl] carbamate de tert-butyle dans 50 cm³ de dioxane, on ajoute goutte à goutte 50 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. Le mélange réactionnel est agité à une température voisine de 20°C pendant 20 heures puis concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 14 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-pent-4-énylbutyramide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

H Le (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 12,5 g de (S)-t.butoxycarbonyl-valine dans 80 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement 12,14 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbo-diimide et 4,32 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole. Le mélange est agité pendant 15 minutes à une température voisine de 20°C puis on ajoute 5,7 g de méthyl(pent-4-ényl)amine diluée dans 20 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à une température voisine de 20°C. Après ajout de 100 cm³ d'eau, la phase organique est séparée par décantation, lavée successivement par 100 cm³ d'eau puis 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 16,8 g de (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures

La méthyl(pent-4-ényl)amine peut être préparée selon la méthode décrite par R. Lukes, O. Cervinka Chem. Listy (1953), 47, 1027-1030 et conservée sous forme d'oxalate.

I Le (R)-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 37,5g de (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-(tert-butoxycarbonylméthyl)hept-6-énoyl]oxazolidin-2-one dans 300 cm³ de tétrahydrofurane et 74 cm³ d'eau, refroidie à environ 0°C, on ajoute goutte à goutte 58 cm³ d'eau oxygénée à 30 % en volume en maintenant la température au voisinage de 0°C, puis on ajoute goutte à goutte à une température voisine de 0°C une solution

dc 5,22 g d'hydroxyde de lithium dissous dans 124 cm³ d'eau et on agite le mélange pendant 3 heures à cette même température. On ajoute goutte à goutte à une température voisine de 0°C une solution de 15,7 g de sulfite de sodium dans 45 cm³ d'eau. On laisse la température remonter au voisinage de 20°C et on agite le mélange
5 16 heures à cette température. Le tétrahydrofurane est éliminé sous pression réduite (13 kPa), la phase aqueuse est lavée par trois fois 150 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont lavées par trois fois 100 cm³ d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium. Les phases aqueuses réunies sont refroidies à une température voisine de 10°C, acidifiées à pH 2 par une solution d'acide
10 chlorhydrique 2N et extraites par trois fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, séchés sur sulfate de magnésium, filtrés et concentrés à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 22,4 g de (R)-2-pent-4-énysuccinate acide de 4-tert-butyle sous forme d'une huile jaune.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/ acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,42.

15 I La (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-(tert-butoxycarbonylméthyl)hept-6-énol]oxazolidin-2-one peut être préparée de la manière suivante : à une solution de 42 cm³ d'hexaméthylsilazane dans 200 cm³ de tétrahydrofurane refroidie au voisinage de 5°C, est ajoutée goutte à goutte 80 cm³ d'une solution 2,5 M de n-butyllithium dans les hexanes en maintenant la même température. Le mélange est alors refroidi au
20 voisinage de -70°C et une solution de 51,1 g de (S)-4-benzyl-3-(hept-6-énol)oxazolidin-2-one dans 300 cm³ de tétrahydrofurane est coulée en maintenant la température voisine de -70°C et le mélange est agité une heure à cette température. On ajoute alors 73 cm³ de bromoacétate de tert-butyle en maintenant la température voisine de -70°C et on agite 1 heure à cette température. On laisse alors remonter
25 lentement (2 heures) la température au voisinage de 0°C. Puis, on ajoute 400 cm³ d'une solution aqueuse saturée en chlorure d'ammonium. Le tétrahydrofurane est éliminé sous pression réduite (13 kPa). La phase aqueuse est extraite par trois fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu
30 huileux cristallise par amorçage et est repris par 200 cm³ de pentane. Le solide est essoré, lavé par deux fois 50 cm³ de pentane et séché à l'air. On obtient 37,6 g de (S)-4-benzyl-3-[(R)-2-(tert-butoxycarbonylméthyl)hept-6-énol]oxazolidin-2-one sous forme d'un solide fondant à environ 74°C.

La (S)-4-benzyl-3-(hept-6-énol)oxazolidin-2-one peut être préparée selon la méthode décrite par A.S. Ripka, R.S. Bohacek, D.H. Rich ; Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998), 8(4), 357-360.

Exemple 2

- 5 **A** Le (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétamide peut être préparé de la manière suivante : une solution de 172 mg de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide dans un mélange de 5 cm³ de tétrahydrofurane, 8 cm³ d'acide acétique et 2 cm³ d'eau est portée à une température
10 voisine de 50°C pendant 11 heures avant d'être concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans un mélange de 2 cm³ d'acétate d'éthyle et 3 cm³ d'oxyde de diisopropyle pour obtenir une suspension qu'on laisse reposer 16 heures. L'insoluble est séparé par filtration et lavé par deux fois 2 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après séchage sous pression réduite (0,1 kPa) on obtient 64,4 mg de
15 (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétamide.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 : 0,85 (d, J = 7 Hz : 3H) ; 0,89 (d, J = 7 Hz : 3H) ; de 1,00 à 1,60 (mt : 16H) ; de 1,90 à 2,05 (mt : 2H) ; 2,16 (dd, J = 14
20 et 6,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,78 (mt : 1H) ; 2,84 et 3,05 (2 s : 3H en totalité) ; 4,22 (mt : 0,8H) ; 4,50 et 4,75 (2 t, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 7,76 et 8,00 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,97 (2 mfs : 1H en totalité) ; 9,73 et 10,33 (2 mfs : 1H en totalité).

- B** Le (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)-N-
25 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 230 mg d'acide (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétique et de 91 mg de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine dans 5 cm³ de diméthylformamide, on ajoute successivement 35 mg d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et 150 mg de chlorhydrate de 1-(3-
30 diméthylamino-propyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à une température voisine de 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans 25 cm³ d'eau et extrait par deux fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont

concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : gradient de dichlorométhane/éthanol (de 100/0 à 95/5 en volumes)], 185 mg de (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)-N-[(RS)-
 5 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une laque jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)] = 0,16.

10 C L'acide (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl)acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,87 g du mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques dans 150 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,6 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %. Le mélange est agité pendant 17 heures sous 170 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C puis
 15 purgé à l'argon. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par trois fois 50 cm³ d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans 65 cm³ d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium, 35 cm³ d'eau et 25 cm³ d'éthanol ; cette solution alcaline est lavée par 50 cm³ d'oxyde de diéthyle. Cet oxyde de diéthyle est lavé par 25 cm³ d'eau. Les phases alcalines jointes sont relavées par 50 cm³ d'oxyde de diéthyle. Cet oxyde de diéthyle est lavé
 20 par 25 cm³ d'eau. Les phases alcalines jointes sont relavées par 50 cm³ d'oxyde de diéthyle. Cet oxyde de diéthyle est lavé par 25 cm³ d'eau. On amène les phases aqueuses jointes à pH voisin de 1 par addition d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 12N et après 18 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, on cristallise 298 mg d'acide (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-
 25 diazacyclopentadéc-6-yl)acétique sous forme de solide gris.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 : 0,84 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; 0,89 (d, J = 6,5 Hz : 3H) ; de 1,00 à 1,60 (mt : 16H) ; 1,97 (mt : 1H) ; 2,18 (dd, J = 16,5 et 6 Hz : 1H) ; 2,46 (dd, J = 16,5 et 8,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; de
 30 2,70 à 2,85 (mt : 1H) ; 2,84 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,21 (mt : 0,8H) ; 4,51 et 4,76 (2 t, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 7,80 et 8,07 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 12,03 (mf : 1H).

[α]_D = -12,6° +/- 0,6° (c=0,5 /méthanol).

D Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 2,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle dans 30 cm³ de dioxane, on ajoute 30 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et agite 6 heures à une température voisine de 20°C. On concentre alors le mélange réactionnel à sec sous pression réduite (13 kPa), puis le reprend de nouveau dans 30 cm³ de dioxane, additionne 30 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et agite 6 heures à une température voisine de 20°C.

On concentre alors le mélange réactionnel à sec sous pression réduite (13 kPa) pour obtenir 2,87 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques sous la forme d'une laque noire utilisée telle quelle pour les synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 4,22 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle dans 2,5 dm³ de dichlorométhane est dégazée pendant 30 minutes par barbotage d'azote. On ajoute ensuite 0,8 g de dichlorure de benzyldènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium et agite pendant 3 heures et 15 minutes à une température voisine de 20°C sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (67/33 en volumes)], 2,6 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl)acétates de tert-butyle sous forme d'une laque noire utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (67/33 en volumes)] = 0,37.

F Le (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 5,4 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 6,16 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide et de 3,5 cm³ de triéthylamine dans 80 cm³ de diméthylformamide, on additionne 1,45 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et 5,15 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant 17 heures à une

température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ d'eau que l'on extrait par trois fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques jointes à 0,12 g provenant d'un autre essai, sont concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). L'huile obtenue est purifiée par chromatographie flash sur silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (75/25 en volumes)] pour donner 8,45 g de (R)-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile mobile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (67/33 en volumes)] = 0,34.

- 10 **G** Le chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 8,75 g de (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle dans 50 cm³ de dioxane on ajoute 20 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et agite 41 heures à une température voisine de 20°C. On concentre alors le
- 15 mélange réactionnel à sec sous pression réduite (13 kPa) pour obtenir 7,37 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide, sous forme d'une huile épaisse orangée, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- H** Le (S)-N-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé de la manière suivante : à une suspension de 7,2 g de bromhydrate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 9,65 g de (S)-t.butoxycarbonyl-valine et de 6,2 cm³ de triéthylamine dans 100 cm³ de diméthylformamide, on additionne 1,76 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et 8,51 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité pendant
- 20 20 heures à une température voisine de 20°C avant d'être concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris dans 250 cm³ d'eau que l'on extrait par deux fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : gradient de dichlorométhane/éthanol (de 100/0 à 97/3 en volumes)], 8,8 g de (S)-[2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamate de tert-butyle-(S), sous forme
- 25 30 d'une huile jaune, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/éthanol (95/5 en volumes)] = 0,62.

La méthyl(hex-5-ényl)amine peut être préparée selon la méthode décrite par C. Glacet et coll. C. R. Hebd. Séances Acad. Sci. Ser. C (1975), 280, 677-680.

Exemple 3

- A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 2,1 g d'acide (S)-3-[(R)-4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoyl-méthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-2-yl]propionique et de 1,2 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans 80 cm³ d'un mélange de méthanol et d'eau (1/1 en volumes), on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes) contenant 6 ppm d'acide acétique],
- 0,5 g d'acide (S)-3-[(R)-14-N-hydroxycarbamoylméthyl-4-méthyl-3,15-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-2-yl]propionique sous forme de solide amorphe.

- Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 85 - 15 : de 0,95 à 2,05 (mt : 19H) ; de 2,10 à 2,25 (mt : 3H) ; 2,26 (mt : 2H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,74 (mt : 1H) ; 2,83 et 3,03 (2 s : 3H en totalité) ; 4,23 (mt : 0,85H) ; 4,76 et 4,95 (2 mts : 1H en totalité) ; 7,89 et 8,07 (2 d, J = 8,5 Hz : 1H en totalité) ; 10,36 (mf : 1H) ; de 11,70 à 12,30 (mf étalé : 1H).

- B L'acide (S)-3-[(R)-4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-2-yl] propionique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 3,6 g d'un mélange des Z et E (S)-3-[(R)-4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl]propionates de benzyle-(S) dans 75 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,35 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %. Le mélange est agité pendant 20 heures sous 160 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C puis purgé à l'argon. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par deux fois 20 cm³ d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 2,1 g d'acide (S)-3-[(R)-4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-2-yl]propionique sous forme de solide amorphe utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] = 0,31.

C Le mélange des Z et E (S)-3-[(R)-4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-
 tétrahydropyran-2-yloxy-carbamoyl]méthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-
 yl]propionates de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1C, mais à
 partir de 3,8 g d'un mélange des Z et E (S)-3-[(R)-14-carboxyméthyl-4-méthyl-3,15-
 5 dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl]propionates de benzyle, de 1,03 g de (RS)-
 O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,69 g de chlorhydrate de 1-(3-
 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,6 g d'hydrate de 1-hydroxy-
 benzotriazole dans 50 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification
 par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol
 10 (95/5 en volumes)], 3,6 g d'un mélange des Z et E (S)-3-[(R)-4-méthyl-3,15-dioxo-
 14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy-carbamoyl]méthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-
 én-2-yl]propionates de benzyle-(S) sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans
 les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] = 0,41

15 D Le mélange des Z et E (S)-3-[(R)-14-carboxyméthyl-4-méthyl-3,15-dioxo-1,4-
 diazacyclopentadéc-9-én-2-yl]propionates de benzyle peut être préparé en opérant
 comme à l'exemple 1D, mais à partir de 3,6 g d'un mélange des Z et E (S)-3-[(R)-14-
 tert-butoxycarbonylméthyl-4-méthyl-3,15-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-
 yl]propionates de benzyle dans un mélange de 6,88 cm³ d'acide trifluoroacétique et
 20 25 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, 2,8 g d'un mélange des Z et E (S)-3-
 [(R)-14-carboxyméthyl-4-méthyl-3,15-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-
 yl]propionates de benzyle, sous forme d'une meringue utilisée telle quelle dans les
 synthèses ultérieures.

E Le mélange des Z et E (S)-3-[(R)-14-tert-butoxycarbonylméthyl-4-méthyl-3,15-
 25 dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl] propionates de benzyle peut être préparé en
 opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 4 g de (R)-3-{N-[(S)-3-
 benzyloxy-carbonyl-1-(N-hex-5-ényl-N-méthyl-carbamoyl)propyl]carbamoyl} oct-7-
 énoate de tert-butyle et 0,576 g de dichlorure de benzyldiène-
 bis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2,5 dm³ de dichlorométhane. On obtient
 30 ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant :
 cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] 3,6 g d'un mélange des Z et E (S)-
 3-[(R)-14-tert-butoxycarbonylméthyl-4-méthyl-3,15-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-
 9-én-2-yl]propionates de benzyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les
 synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,62.

5 F Le (R)-3-{N-[(S)-3-benzyloxycarbonyl-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 3,19 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide
 10 de 4-tert-butyle, de 4,86 g de (S)-4-amino-4-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)butyrate de benzyle, de 2,76 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,973 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant :
 10 dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 4 g de (R)-3-{N-[(S)-3-benzyloxycarbonyl-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,26

15 G Le (S)-4-amino-4-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl) butyrate de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1G, mais à partir de 5,7 g de (S)-4-tert-butoxycarbonylamino-4-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl) butyrate de benzyle dans 17 cm³ de dioxane et de 17 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi, 4,9 g de (S)-4-amino-4-(N-hex-5-
 20 ényl-N-méthylcarbamoyl)butyrate de benzyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

25 H Le (S)-4-tert-butoxycarbonylamino-4-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)butyrate de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1H, mais à partir de 5,06 g d'acide (S)-t.butoxycarbonyl-glutamique, 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 5,7 g de
 30 (S)-4-tert-butoxycarbonylamino-4-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl) butyrate de benzyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 4

- Δ En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,2 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl)butyl] carbamates de benzyle et de 0,53 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans 40 cm³ d'un mélange
- 5 de méthanol et d'eau (1/1 en volumes), on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 0,6 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(14-hydroxycarbamoylméthyl-4-méthyl-3,15-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle sous forme de meringue.
- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,25 (mt : 20H) ; de 2,45 à 2,60 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,80 (mt : 1H) ; de 2,90 à 3,10 (mt : 2H) ; 2,81 - 2,83 - 2,98 et 3,03 (4 s : 3H en totalité) ; de 3,95 à 4,20 (mt : 1H) ; de 4,55 à 4,80 (mt : 1H) ; 5,01 (s : 2H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; 7,21 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,45
- 15 (mt : 5H) ; de 7,95 à 8,05 - 8,02 et 8,09 (respectivement mt et 2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; 8,65 et 8,98 (2 mfs : 1H en totalité) ; 9,68 et 10,32 (2 mfs : 1H en totalité).

- B Le mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1C,
- 20 mais à partir de 2 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxy-carbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,5 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxyl-amine, de 0,29 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,82 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 25 cm³ de dichlorométhane. On
- 25 obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 1,2 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclopentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle sous
- 30 forme d'une meringue blanc cassé.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] = 0,76.

L'acide (3S,6R)-[3-(4-benzyloxy-carbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétique peut être préparé comme décrit ci-après :

En opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 3,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle dans un mélange de 5,4 cm³ d'acide trifluoroacétique et de 25 cm³ de dichlorométhane, on obtient, après

5 purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (100/0 puis 96/4 en volumes)], 0,28 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme d'une meringue blanc cassé.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). On observe un

10 mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,35 (mt : 20H) ; de 2,35 à 2,80 (mt : 2H) ; de 2,90 à 3,10 (mt : 2H) ; 2,81 - 2,84 - 2,96 et 3,03 (4 s : 3H en totalité) ; de 4,00 à 4,20 (mt : 1H) ; de 4,50 à 4,85 (mt : 1H) ; 5,01 (s : 2H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; 7,20 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,45 (mt : 5H) ; 8,03 et 8,12 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; de 11,70 à 12,30 (mf étalé : 1H).

Le mélange des Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 4 g de (R)-3-{N-[(S)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(N-hex-5-én-yl)-N-

méthylcarbamoyl]pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et de 0,54 g de

20 dichlorure de benzylidènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2,3 dm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 3,15 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétate de tert-butyle sous forme d'une

25 huile verte utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,67.

Le (R)-3-{N-[(S)-5-benzyloxycarbonylamino-1-(N-hex-5-én-yl)-N-méthylcarbamoyl]pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 7,63 g de (R)-2-pent-4-én-ylsuccinate acide

30 de 4-tert-butyle, de 13 g de chlorhydrate de (S)-N-[5-amino-5-(N-hex-5-én-yl)-N-méthylcarbamoyl]pentyl]carbamate de benzyle, de 4,4 cm³ de triéthylamine, de 2,55 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 7,25 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 250 cm³ de dichlorométhane. On

obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 9,6 g de (R)-3-{N-[(S)-benzyloxycarbonylamino-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle.

- 5 Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)] = 0,95.

E Le (S)-N-[5-amino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl] carbamate de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1G, mais à partir de 13 g de (S)-N-[5-tert-butoxycarbonylamino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle dans 40 cm³ de dioxane et de 40 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi 13 g de (S)-N-[5-amino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

15 G Le (S)-N-[5-tert-butoxycarbonylamino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1H, mais à partir de 11,41 g d'acide (S)-6-benzyloxycarbonylamino-2-tert-butoxycarbonylamino-2-hydroxybenzotriazole, de 6,9 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 1,62 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 6,9 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice

20 [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 13,35 g de (S)-N-[5-tert-butoxycarbonylamino-5-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)pentyl]carbamate de benzyle sous forme d'une huile incolore utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 5

25 A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,606 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,27 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm³ de méthanol et 20 cm³ d'eau, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice

30 [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-hydroxyacétamides.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,20 (mt : 14H) ; de 2,30 à 2,55 (mt : 1H) ; de 2,60 à 3,00 (mt : 3H) ; 2,71 - 2,76 - 2,80 et 2,83 (4 s : 3H en totalité) ; de 3,90 à 4,15 (mt : 1H) ; de 4,75 à 5,00 (mt : 1H) ; 5,26 (s large : 2H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; 6,90 (mt : 2H) ; de 7,05 à 7,20 (mt : 2H) ; de 7,25 à 7,50 (mt : 5H) ; 8,17 - 8,28 et 8,36 (3 d, $J = 9$ Hz : 1H en totalité) ; 8,67 (mf ~ 1H) ; 10,34 (mf ~ 1H).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 4,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 1,09 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,78 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,63 g d'hydrate de 1-hydroxy-benzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 4,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de meringue beige.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,22.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 6,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle dans un mélange de 10,8 cm³ d'acide trifluoroacétique et de 35 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)], 4,8 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme de meringue utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,26.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme à

l'exemple 1E, mais à partir de 7 g de (R)-3-{N-[(S)-2-(4-benzyloxyphényl)-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et de 0,96 g de dichlorure de benzyldènebis (tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 4 dm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après chromatographie flash sur colonne
 5 de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 6,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle

Rf CCM silice silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,30.

10 E Le (R)-3-{N-[(S)-2-(4-benzyloxyphényl)-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme à l'exemple 1F, mais à partir de 3,12 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,18 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide, de 2 cm³ de triéthylamine, de 2,72 g de chlorhydrate
 15 de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,96 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 7 g de (R)-3-{N-[(S)-2-(4-benzyloxyphényl)-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle.

20 Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,46.

E Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 6 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-benzyloxyphényl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans 20 cm³ d'une solution hexanormale de gaz
 25 chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm³ de dioxane. On obtient ainsi 5,2 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-ényl-N-méthyl-3-(4-benzyloxyphényl)propionamide, sous forme d'une huile orangée, utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Q Le (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-benzyloxy-phényl)éthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 5,57 g de (S)-t.butoxycarbonyl-4-benzyloxyphénylalanine, de 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm³ de

dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 6,7 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-benzyloxyphényl)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,64.

Exemple 6

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 2,9 g de (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 1,55 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 40 cm³ de méthanol et 40 cm³ d'eau, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 1,25 g de (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide sous forme de solide beige amorphe.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 -20 : de 0,95 à 1,60 (mt : 16H) ; 1,89 (dd, J = 14,5 et 9 Hz : 1H) ; 2,00 (mt : 1H) ; 2,42 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,90 (mt : 3H) ; 2,72 et 2,77 (2 s : 3H en totalité) ; 4,16 (mt : 0,8H) ; 4,83 et 4,95 (2 mts : 1H en totalité) ; 6,64 (d, J = 8,5 Hz : 2H) ; 6,94 et 7,02 (2d, J = 8,5 Hz : 2H en totalité) ; 8,01 et 8,28 (2 d, J = 8,5 Hz : 1H en totalité) ; de 8,50 à 9,40 (mf étalé : 2H) ; de 10,15 à 10,50 (mf étalé : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1B, mais à partir de 3,7 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,37 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50%, dans 100 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi, 2,9 g de (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue brune.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,16

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 4,3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 1,09 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,78 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,63 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 4,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de meringue beige.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,20.

Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétique est décrit à l'exemple 5C

Exemple 7

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,45 g de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,24 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'eau, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,15 g de paratoluènesulfonate de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ en ppm) : de 1,10 à 1,60 (mt : 16H) ; 2,03 (dd, J = 14 et 7 Hz : 1H) ; 2,21 (mt : 1H) ; de 2,40 à 2,70 (mf étalé : 1H) ; 2,73 (mt : 1H) ; de 2,75 à 2,90 (mt : 1H) ; 2,83 (s large : 3H) ; 2,92 (dd, J = 13 et 8 Hz : 1H) ; de 4,00 à 4,35 (mf étalé : 1H) ; 5,00 (mt : 1H) ; 7,11 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,56 (d, J = 8 Hz : 2H) ; de 7,60 à 7,80 (mf étalé : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé en opérant comme

à l'exemple 1B, mais à partir de 2,0 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,2 g de palladium à 10 % sur charbon dans un mélange de 50 cm³ d'éthanol et de 20 cm³ de dichlorométhane. On obtient
 5 ainsi, 1,97 g de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanc cassé.

C Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamides peut
 10 être préparé en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 3 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques, de 0,87 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,42 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,5 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm³ de dichlorométhane. On obtient
 15 ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 2,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de meringue blanc cassé.

20 Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,24.

L'acide [1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl-(3S,6R)]acétique est préparé comme décrit ci-après :

D En opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 8 cm³ d'acide trifluoroacétique dans 30 cm³ de
 25 dichlorométhane, on obtient, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,1 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme de meringue blanc cassé.

30 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,05 à 2,10 (mt : 12H) ; de 2,10 à 2,45 (mt : 2H) ; de 2,45 à 2,55 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,75 (mt : 1H) ; de 2,90 à 3,05 (mt : 1H) ; 2,75 - 2,79 - 2,88 et 2,95 (4 s : 3H en totalité) ; 3,09 (mt : 1H) ; 4,07

(mt : 1H) ; de 4,85 à 5,10 (mt : 1H) ; de 5,25 à 5,45 (mt : 2H) ; de 7,45 à 7,60 (mt : 2H) ; 8,12 (mt : 2H) ; 8,40 et 8,50 (2 d, J = 9 Hz : 1H en totalité) ; de 11,50 à 12,40 (mf très étalé : 1H).

5 E Le mélange des Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 6,25 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-hex-5-én-yl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et de 0,94 g de dichlorure de benzylidènebis(tricyclohexylphosphine) ruthénium dans 4 dm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie
10 flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (de 80/20 à 70/30 en volumes)], 4 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-[1-méthyl-3-(4-nitrobenzyl)-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une meringue beige utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] = 0,49.

15 F Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-hex-5-én-yl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 3,22 g de (R)-2-pent-4-én-ylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 5,05 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-én-yl-N-méthyl-3-(4-nitrophényl)propionamide, de 3,8 cm³ de triéthylamine, de 3,07 g de chlorhydrate de
20 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,08 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 6,25 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-hex-5-én-yl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile
25 jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)] = 0,64.

G Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-én-yl-N-méthyl-3-(4-nitrophényl)propionamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 5,4 g de (S)-N-[1-(N-hex-5-én-yl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle dans 15 cm³ de dioxane et de 15 cm³ d'une
30 solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi 5,06 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-hex-5-én-yl-N-méthyl-3-(4-nitrophényl)

propionamide sous forme de masse collante utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

5 H Le (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 4,55 g de (S)-t.butoxycarbonyl-4-nitrophénylalanine, de 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthyl-carbodiimide et de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 50 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 5,4 g de
10 (S)-N-[1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)-2-(4-nitrophényl)éthyl]carbamate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (93/7 en volumes)] = 0,64.

15 **Exemple 8**

Δ A une solution de 2,1 g d'un mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclo-pentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle dans 75 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,22 g de palladium à 10 % sur charbon. Le mélange est agité pendant 3 heures sous
20 190 kPa d'hydrogène à une température voisine de 30°C puis purgé à l'argon. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par trois fois 30 cm³ d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). Au résidu dissous dans 20 cm³ d'oxyde de diéthyle, on ajoute un équivalent d'une solution d'acide chlorhydrique dans l'oxyde de diéthyle. On additionne ensuite 20 cm³ d'eau. La
25 phase aqueuse est séparée par décantation, neutralisée par de la pyridine, lavée par deux fois 20 cm³ de dichlorométhane et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (80/20 en volumes) contenant 0,5 % d'acide acétique]. On obtient ainsi, après trituration dans 10 cm³ d'oxyde de diéthyle puis
30 30 cm³ d'un mélange pentane/dichlorométhane (50/50 en volumes), 0,4 g de chlorhydrate de (3S,6R)-[3-(4-aminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl]-N-hydroxyacetamide sous forme d'une masse collante orange.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,00 à 1,70 (mt : 22H) ; 2,08 (dd, $J = 14,5$ et 6 Hz : 1H) ; 2,35 (dd, $J = 14,5$ et 8 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mt : 1H) ; de 2,65 à 2,90 (mt : 3H) ; 3,01 (s large : 3H) ; de 4,00 à 4,50 (mf étalé : 1H) ; 4,82 (mt : 1H) ; 7,48 (mf : 1H).

Le mélange des Z et E (S)-N-[(R)-4-(4-méthyl-3,15-dioxo-14-{N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]carbamoylméthyl}-1,4-diazacyclo-pentadéc-9-én-2-yl)butyl]carbamates de benzyle est préparé comme décrit à l'exemple 4B

Exemple 9

- 10 **A** En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,16 g de paratoluène-sulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm^3 de méthanol et 10 cm^3 d'eau, on obtient 0,28 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-hydroxyacétamides sous forme d'une meringue blanc cassé.

- 20 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d_6 , δ en ppm). On observe un mélange d'isomères et de rotamères : de 1,00 à 2,25 (mt : 14H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; de 2,65 à 2,85 (mt : 1H) ; 2,86 - 2,89 - 3,00 et 3,06 (4 s : 3H en totalité) ; de 3,30 à 3,80 (mt : 2H) ; de 4,00 à 4,25 (mt : 1H) ; de 4,45 à 4,55 (mt : 2H) ; de 4,80 à 5,15 (mt : 1H) ; de 5,25 à 5,50 (mt : 2H) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,94 - 8,08 - 8,20 et 8,32 (4 d, $J = 9$ Hz : 1H en totalité) ; 8,68 (mf ~ 1H) ; 10,35 (mf ~ 1H).

- 25 **B** Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy] acétamides peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1C, mais à partir de 2,1 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques, de 0,63 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de 1,03 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 0,36 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 35 cm^3 de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 1,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-

diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme de masse collante blanche

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,45

- C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1D, mais à partir de 2,85 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle dans 5,9 cm³ d'acide trifluoroacétique et 25 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi 2,1 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétiques utilisé tel quel dans les synthèses ultérieures.

- D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle peut être obtenu en opérant comme à l'exemple 1E, mais à partir de 4,6 g de (R)-3-{N-[(S)-2-benzyloxy-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle et 0,72 g de dichlorure de benzyldènebis (tricyclohexyl-phosphine)ruthénium dans 3,1 dm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (de 80/20 à 70/30 en volumes)], 2,85 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)acétates de tert-butyle.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,49.

- E Le (R)-3-{N-[(S)-2-benzyloxy-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1F, mais à partir de 4,18 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3-benzyloxy-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide, de 3,1 g de (R)-2-pent-4-énysuccinate acide de 4-tert-butyle, de 1,8 cm³ de triéthylamine, de 0,95 d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 2,7 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane], 4,9 g de (R)-3-{N-[(S)-2-benzyloxy-1-(N-hex-5-ényl-N-méthylcarbamoyl)éthyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane] = 0,48.

F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-3-benzyloxy-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide peut être préparé comme à l'exemple 1G, mais à partir de 5 g de (S)-3-benzyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide dans un mélange de 15 cm³ de dioxane et de 15 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane. On obtient ainsi 5,4 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3-benzyloxy-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide sous forme d'une huile utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

G Le (S)-3-benzyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide peut être préparé en opérant comme à l'exemple 1H, mais à partir de 4,43 g de (S)-t.butoxycarbonyl-O-benzyl-sérine, de 3,46 g d'oxalate de méthyl(hex-5-ényl)amine, de 0,82 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 3,45 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (99/1 en volumes)], 5,1 g de (S)-3-benzyloxy-2-tert-butoxycarbonylamino-N-hex-5-ényl-N-méthylpropionamide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 10

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,33 g de (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,19 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 10 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'eau, on obtient 0,19 g de (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide sous forme de solide beige.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,15 à 1,60 (mt : 16H) ; de 2,00 à 2,10 (mt : 1H) ; 2,04 (s : 3H) ; 2,24 (mt : 1H) ; de 2,45 à 2,65 (mt : 1H) ; de 2,65 à 3,05 (mt : 3H) ; 2,82 (s : 3H) ; de 3,95 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 5,03 (mt : 1H) ; 7,12 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,45 (d, J = 8 Hz : 2H) ; 7,60 (mf : 1H) ; 9,40 (mf : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé de la manière

suivante : à une solution de 1,45 g de (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydro-pyran-2-yloxy]acétamide dans 25 cm³ de dichlorométhane, on ajoute successivement 0,48 cm³ de triéthylamine, 0,14 g de 4-diméthylaminopyridine puis 0,22 cm³ de chlorure d'acétyle goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 jours à une température voisine de 25°C puis on ajoute 50 cm³ d'eau et extrait par trois fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont réunis, lavés par 50 cm³ d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium, séchés sur sulfate de magnésium et concentrés à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,34 g de (3S,6R)-2-[3-(4-acétamidobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme de solide beige amorphe.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,45.

Le (3S,6R)-2-[3-(4-aminobenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydro-pyran-2-yloxy]acétamide est décrit à l'exemple 7B.

Exemple 11

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 0,5 g de (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide et de 0,27 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm³ de méthanol et 20 cm³ d'eau, on obtient 0,37 g de (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide sous forme de solide blanc.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, à une température de 383K, δ en ppm) : de 1,10 à 1,65 (mt : 16H) ; 2,09 (dd large, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,31 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,85 (mt : 2H) ; 3,02 (s large : 3H) ; 3,58 (dd, J = 9 et 6 Hz : 1H) ; 3,70 (t large, J = 9 Hz : 1H) ; de 4,00 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 4,52 (AB limite, J = 13,5 Hz : 2H) ; 5,12 (mt : 1H) ; de 7,25 à 7,40 (mt : 5H) ; 7,54 (mt : 1H) ; de 8,10 à 8,40 (mf étalé : 1H) ; 9,90 (mf : 1H).

B Le (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 0,75 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-

benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-
 tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 75 mg de palladium à 10 % sur charbon
 dans 30 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash
 sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)], 0,51 g
 5 de (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-
 N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue blanche
 utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (98/2 en volumes)] = 0,39.

Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[3-benzyloxyméthyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-
 10 diazacyclopentadéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides est
 décrit à l'exemple 9B.

Exemple 12

A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1,5 g d'un mélange des Z et E
 (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-
 15 [(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,83 g de paratoluènesulfonate de
 pyridine dans un mélange de 25 cm³ de méthanol et 25 cm³ d'eau, on obtient 0,37 g
 d'un mélange des Z et E (3S,6R)-N-hydroxy-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-
 diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétamides sous forme de solide blanc fondant à
 170°C.

20 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD)₃SO d₆, à une température de 383K, δ
 en ppm). Présence de deux isomères dans les proportions 75 - 25 : de 1,20 à
 2,15 (mt : 13H) ; 2,32 et 2,40 (2 dd, J = 15 et 7 Hz : 1H en totalité) ; de 2,50 à
 3,00 (mt : 4H) ; 2,97 (s : 3H) ; de 3,90 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 4,81 et 4,93 (2
 mfs : 1H en totalité) ; de 5,25 à 5,50 (mt : 2H) ; de 7,15 à 7,30 (mt : 5H) ; 7,65
 25 et 7,74 (2 mfs : 1H en totalité).

B Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-
 diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides peut
 être préparé comme décrit à l'exemple 1C, mais à partir de 1,6 g d'un mélange des
 acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-
 30 én-6-yl]acétiques, de 0,516 g de (RS)-O-(tétrahydropyran-2-yl)hydroxylamine, de
 0,29 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole et de 0,84 g de chlorhydrate de 1-(3-
 diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide dans 50 cm³ de dichlorométhane. On

obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 1,5 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides sous forme d'une meringue crème utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,29.

C Le mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques peut être préparé comme décrit à l'exemple 1D, mais à partir de 2,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle et de 4,5 cm³ d'acide trifluoroacétique dans 20 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi 1,6 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétiques sous forme de meringue caramel utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

D Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1E, mais à partir de 2,9 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle, de 0,472 g de dichlorure de benzylidènebis(tricyclohexylphosphine)ruthénium dans 2 dm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)], 2,1 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,31.

E Le (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé comme décrit à l'exemple 1F, mais à partir de 3,13 g de (R)-2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle, de 4,5 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-phénylbutyramide, de 2,3 cm³ de triéthylamine, de 3,16 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,08 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant :

dichlorométhane/méthanol (99,5/0,5 en volumes)), 5,8 g de (R)-3-{N-[(S)-1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (95/5 en volumes)] = 0,73.

- 5 F Le chlorhydrate de (S)-2-amino-N-méthyl-N-pent-4-ényl-4-phénylbutyramide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1G, mais à partir de 5,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamate de tert-butyle dans un mélange de 20 cm³ d'une solution hexanormale de gaz chlorhydrique dans le dioxane et 20 cm³ de dioxane. On obtient ainsi 4,6 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-N-
- 10 méthyl-N-pent-4-ényl-4-phénylbutyramide sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

- G Le (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamate de tert-butyle-(S) peut être préparé comme décrit à l'exemple 1H, mais à partir de 4,19 g d'acide 2-tert-butoxycarbonylamino-4-phénylbutyrique-(S), de 3,7 g d'oxalate de
- 15 méthyl(pent-4-ényl)amine, de 3,16 g de chlorhydrate de 1-(3-diméthylaminopropyl)-3-éthylcarbodiimide et de 1,01 g d'hydrate de 1-hydroxybenzotriazole dans 100 cm³ de dichlorométhane. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (97,5/2,5 en volumes)], 5,5 g de (S)-N-[1-(N-méthyl-N-pent-4-énylcarbamoyl)-3-phénylpropyl]carbamate de
- 20 tert-butyle-(S) sous forme d'une huile jaune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Exemple 13

- A En opérant comme à l'exemple 1A, mais à partir de 1 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-
- 25 yloxy]acétamide et de 0,56 g de paratoluènesulfonate de pyridine dans un mélange de 20 cm³ de méthanol et 20 cm³ d'eau, on obtient 0,4 g de (3S,6R)-N-hydroxy-2-[1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl]acétamide sous forme de solide blanc cassé fondant à 187°C.

- Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, (CD₃)₂SO d₆, à une température de 373K, δ
- 30 en ppm) : de 1,10 à 1,65 (mt : 14H) ; 1,94 (mt : 2H) ; 2,10 (dd, J = 15 et 7,5 Hz : 1H) ; 2,33 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mt : 4H) ; de 2,80 à 3,05 (mf : 3H) ;

de 4,15 à 4,40 (mf étalé : 1H) ; 4,94 (mt : 1H) ; de 7,15 à 7,25 (mt : 3H) ; 7,29 (t, J = 7,5 Hz : 2H) ; 7,65 (mf : 1H).

- B** Le (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide peut être préparé comme décrit à l'exemple 1B, mais à partir de 2,3 g d'un mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides et de 0,23 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 75 cm³ d'éthanol. On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : acétate d'éthyle], 1 g de (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamide sous forme d'une meringue brune utilisée telle quelle dans les synthèses ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : acétate d'éthyle] = 0,40.

- Le mélange des Z et E (3S,6R)-2-(1-méthyl-2,5-dioxo-3-phénéthyl-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)-N-[(RS)-tétrahydropyran-2-yloxy]acétamides est décrit à l'exemple 12B.

On peut préparer les dérivés N-hydroxy acétamides correspondants aux acides suivants :

Exemple A

- En opérant de manière analogue à l'exemple 1C et A le (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl) acétamide est préparé à partir de l'acide ci-après :

- A** A une solution de 0,5 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-10-én-6-yl)acétiques dans 30 cm³ d'éthanol, on ajoute 0,05 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon hydraté à 50 %. Le mélange est agité pendant 6 heures sous 170 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C puis purgé à l'argon. Le catalyseur est séparé par filtration sur célite et rincé par deux fois 10 cm³ d'éthanol. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi, après purification par chromatographie flash sur colonne de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,35 g

d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétradéc-6-yl)acétiques.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 90-10 : 0,84 (d, $J = 7$ Hz : 3H) ; 0,89 (d, $J = 7$ Hz : 3H) ; de 0,95 à 1,70 (mt : 14H) ; 1,98 (mt : 1H) ; 2,16 (dd, $J = 16$ et 6,5 Hz : 1H) ; 2,43 (dd, $J = 16$ et 8,5 Hz : 1H) ; de 2,50 à 2,65 (mt : 1H) ; 2,71 (mt : 1H) ; 2,81 et 3,04 (2 s : 3H en totalité) ; 4,31 (td, $J = 13$ et 3 Hz : 0,9H) ; 4,56 et 4,66 (2 t, $J = 9,5$ Hz : 1H en totalité) ; 7,93 et 8,17 (d, $J = 9,5$ Hz : 1H en totalité).

10 Exemple B

Le (3S,6R)-[3-(4-aminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-6-yl]-N-hydroxyacetamide est préparé à partir de l'acide ci-après dont la fonction amine a été préalablement protégée :

Δ En opérant comme à l'exemple 3B, mais à partir de 0,19 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxycarbonylaminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétiques et de 20 mg de palladium à 10 % sur charbon dans 20 cm^3 d'éthanol on obtient 0,14 g d'acide (3S,6R)-[3-(4-aminobutyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétique sous forme d'une huile jaune.

20 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 393K, δ en ppm) : de 1,10 à 1,70 (mt : 22H) ; 2,15 (dd, $J = 15$ et 5 Hz : 1H) ; 2,43 (mt : 1H) ; de 2,55 à 2,75 (mt : 4H) ; 3,01 (s large : 3H) ; de 3,70 à 4,25 (mf étalé : 1H) ; 4,86 (mt : 1H) ; de 7,00 à 7,45 (mf étalé : 1H).

Exemple C

25 Le (3S,6R)-2-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]-N-hydroxyacétamide est préparé à partir de l'acide ci-après dont le substituant hydroxy a été préalablement protégé :

Δ En opérant comme à l'exemple 3B, mais à partir de 0,5 g d'un mélange des acides Z et E (3S,6R)-[3-(4-benzyloxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclo-pentadéc-10-én-6-yl]acétiques et de 50 mg d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon, hydraté à 50 %, dans 40 cm^3 d'éthanol on obtient, après purification par

chromatographie flash sur colonne de silice [éluant: dichlorométhane/méthanol (90/10 en volumes)], 0,25 g d'acide (3S,6R)-[3-(4-hydroxybenzyl)-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétique sous forme de solide blanc amorphe.

- 5 Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ en ppm). Présence de deux rotamères dans les proportions 80 - 20 : de 1,00 à 1,60 (mt : 16H) ; 2,08 (dd, $J = 16$ et 7,5 Hz : 1H) ; 2,31 (dd, $J = 16$ et 7,5 Hz : 1H) ; 2,42 (mt : 1H) ; de 2,60 à 2,90 (mt : 3H) ; 2,72 et 2,76 (2 s : 3H en totalité) ; 4,16 (mt : 0,8H) ; 4,85 et 4,93 (2 mts : 1H en totalité) ; 6,64 (d, $J = 8$ Hz : 2H) ; 6,93 et 7,01 (2 d, $J = 8$ Hz : 2H en totalité) ; 8,06 et 8,30 (2 d, $J = 9$ Hz : 1H en totalité) ; 9,19 (mf : 1H).

Exemple D

Le dérivé hydroxamique est préparé selon les méthodes précédentes, à partir de l'acide décrit ci-après dont la fonction hydroxy est préalablement protégée :

- 15 **A** L'acide (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétique peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,59 g de (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétate de tert-butyle dans 3 cm^3 de dichlorométhane, on ajoute 1 cm^3 d'acide trifluoroacétique. La solution est agitée 24 heures à une
20 température voisine de 20°C puis concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est repris par 25 cm^3 de dichlorométhane, la phase organique lavée successivement par deux fois 25 cm^3 d'eau puis par 25 cm^3 d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le solide obtenu est repris par 5 cm^3 de pentane,
25 essoré et lavé par deux fois 5 cm^3 de pentane. On obtient ainsi 0,17 g d'acide (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétique sous forme d'un solide blanc fondant à 170°C.

- Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, à une température de 383K, δ en ppm) : 0,90 (d, $J = 6,5$ Hz : 3H) ; 0,95 (d, $J = 6,5$ Hz : 3H) ; de 1,05 à 1,70 (mt : 16H) ; 1,99 (mt : 1H) ; de 2,50 à 2,80 (mf étalé : 1H) ; 2,67 (mt : 1H) ;
30 3,04 (mf : 3H) ; de 3,90 à 4,30 (mf étalé : 1H) ; 3,98 (d, $J = 7,5$ Hz : 1H) ; de 4,60 à 4,80 (mf : 1H) ; de 7,40 à 7,65 (mf étalé : 1H).

B Le (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl]acétate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 0,65 g d'un mélange des Z et E (S)-2-hydroxy-[(3S,6R)-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle dans 60 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 65 mg de palladium à 10 % sur charbon. La suspension est agitée pendant 4 heures sous 180 kPa d'hydrogène à une température voisine de 20°C. Après purge à l'argon, la suspension est filtrée sur un lit de célite et rincée par deux fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient ainsi 0,52 g de (S)-2-hydroxy-2-[(3S,6R)-3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-6-yl] acétate de tert-butyle sous forme d'un solide ivoire fondant à 138°C.

C Le mélange des Z et E (S)-2-hydroxy-[(3S,6R)-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : une solution de 0,7 g de (2S,3R)-2-hydroxy-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle dans 400 cm³ de dichlorométhane stabilisé sur éthanol et préalablement séché sur tamis moléculaire de 4 Å est dégazée pendant 1 heure par barbotage d'argon. On additionne alors 0,05 g de dichlorure de benzyldène-bis(tricyclohexylphosphine)ruthénium et on agite la solution pendant 20 heures à une température voisine de 20°C sous barbotage d'argon. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (70/30 en volumes)] et on obtient 0,65 g d'un mélange des Z et E (S)-2-hydroxy-[(3S,6R)-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclopentadéc-10-én-6-yl]acétates de tert-butyle sous forme d'une huile couleur chamois utilisée telle quelle pour les étapes ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane / acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,4.

D Le (2S,3R)-2-hydroxy-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : 0,55 g de chlorhydrate de (S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-énylbutyramide est dissout dans 10 cm³ d'eau ; on ajoute 3 cm³ d'une solution aqueuse normale d'hydroxyde de sodium et on extrait la phase aqueuse par trois fois 10 cm³ d'oxyde de diéthyle ; les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 0,47 g de

(S)-2-amino-3,N-diméthyl-N-hex-5-ényl-butamide sous forme d'une huile incolore que l'on utilise directement.

5 A une solution de 0,41 g de (2S,3R)-4-oxo-3-(pent-4-ényl)oxétane-2-carboxylate de tert-butyle dans 8 cm³ d'acétonitrile, on ajoute l'huile obtenue précédemment diluée dans 2 cm³ d'acétonitrile et la solution est agitée à une température voisine de 20°C pendant 18 heures. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (13 kPa) et on obtient 0,7 g de (2S,3R)-2-hydroxy-3-{N-[(S)-2-méthyl-1-(N-méthyl-N-hex-5-énylcarbamoyl)propyl]carbamoyl}oct-7-énoate de tert-butyle sous forme d'une huile caramel.

10 Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,6

E Le (2S,3R)-4-oxo-3-(pent-4-ényl)oxétane-2-carboxylate de tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : 0,71 g de (2S,3R)-3-chloro-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle est dissout dans 15 cm³ d'oxyde de diéthyle. On ajoute une solution de 0,75 g d'hydrogénocarbonate de sodium dans 15 cm³ d'eau et le mélange
15 est agité vigoureusement pendant 18 heures. Après décantation de la phase étherée, la phase aqueuse est extraite par deux fois 15 cm³ de d'oxyde de diéthyle ; les phases étherées réunies sont séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (13 kPa). On obtient 0,42 g de (2S,3R)-4-oxo-3-(pent-4-ényl)oxétane-2-carboxylate de tert-butyle sous forme d'une huile caramel utilisée
20 telle quelle pour les étapes ultérieures.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,9.

E Le (2S,3R)-3-chloro-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle peut être préparé de la manière suivante : à une solution de 6,45 cm³ de diisopropylamine dans 30 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à une température voisine de 0°C, sont ajoutés
25 goutte à goutte à cette même température 17,3 cm³ d'une solution de n-butyllithium 2,5M dans les hexanes. Après 15 minutes d'agitation à cette température, le mélange est refroidi au voisinage de -78°C et une solution de 5 g de 2-pent-4-énylsuccinate acide de 4-tert-butyle-(R) dans 30 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée à cette même température. Après 45 minutes d'agitation au voisinage de -78°C, une solution de 2,2
30 cm³ de tétrachlorure de carbone dans 25 cm³ de tétrahydrofurane est ajoutée goutte à goutte à cette température. Après 30 minutes d'agitation, on laisse revenir la température au voisinage de 20°C pendant 1 heure. Le mélange est ensuite refroidi au voisinage de -78°C et 250 cm³ d'une solution aqueuse normale d'acide chlorhydrique

est ajoutée. Le mélange est extrait par trois fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite réduite (13 kPa). On obtient 5,85 g de (2S,3R)-3-chloro-2-(pent-4-ényl)succinate acide de 4-tert-butyle sous forme d'une
5 huile caramel.

Rf CCM silice [éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle (50/50 en volumes)] = 0,57.

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques contenant au moins un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon l'invention,
10 le cas échéant sous forme de sel, à l'état pur ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale, topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces
15 compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un enrobage destiné à une libération contrôlée.

20 Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

25 Les compositions pour administration parctérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer l'eau, le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents
30 mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être

préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

- 5 Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

- Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 µm, par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

- 15 En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés macrocycliques de l'acide hydroxamique selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 750 mg et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour par voie orale ou entre 400 mg et 1,2 g par voie intraveineuse pour un adulte.

L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

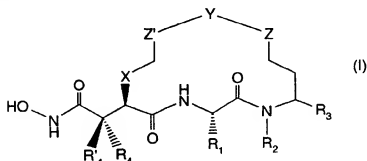
EXEMPLE

- 25 On prépare selon la technique habituelle une composition liquide destinée à l'usage parentéral comprenant :

- | | | |
|---|-------|----------------|
| • (3S,6R)-N-hydroxy-2-(3-isopropyl-1-méthyl-2,5-dioxo-1,4-diazacyclotétra-déc-6-yl) acétamide | | 125 mg |
| • glucose | | qsp 2,5 % |
| 30 • hydroxyde de sodium | | qsp pH = 4-4,5 |
| • eau ppi | | qsp 20 ml |

REVENDECATIONS

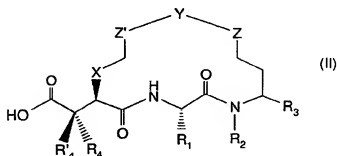
- 1- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique de formule générale :



dans laquelle

- 5 - Y est un radical $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$ ou $-CH=CH-$ et
- Z et Z' représentent $-CH_2-$ ou bica
- Y-Z ou Y-Z' représentent $-CH=CH-$ et Z' ou Z sont définis comme ci-dessus,
- X représente $-CH_2-$ ou un atome d'oxygène ou de soufre
- R₁ est un radical phényle non substitué ou substitué (par hydroxy, benzyloxy,
- 10 halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou nitro), ou un
- radical cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle mono ou
- bicyclicque à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3 hétéroatomes
- choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué (par
- hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino
- 15 ou nitro) ou N-oxydé, ou un radical alcoyle éventuellement substitué [par un
- radical carboxy, alcoyloxycarbonyl, amino, alcoylamino, dialcoylamino,
- alcoyloxycarbonylamino, benzyloxycarbonylamino, hydroxy, alcoyloxy,
- alcoylthio, alcoylsulfonyl, alcoylsulfonyl, phényle non substitué ou substitué
- (par un ou plusieurs atomes d'halogène, ou par un radical hydroxy, alcoyloxy,
- 20 méthylènedioxy, benzyloxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou
- nitro) ou par un radical cycloalcoyle contenant 5 ou 6 chaînons, hétérocyclyle
- mono ou bicyclicque, à 5 à 10 chaînons, saturé ou insaturé contenant 1 à 3
- hétéroatomes choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement
- substitué (par hydroxy, benzyloxy, halogéno, amino, alcoylamino,
- 25 dialcoylamino, acylamino ou nitro) ou N-oxydé, ou par un radical benzyloxy],

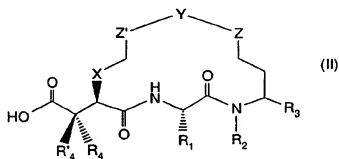
- 5 - R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou hydroxyalcoyle éventuellement substitués (par un radical amino, alcoylamino, dialcoylamino, hydroxy, phényle ou hétérocyclyle saturé ou insaturé, à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement lui-même substitué, par un radical alcoyle, hydroxy, halogène),
- 10 - R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, alcoyloxy-carbonyl, carbamoyl, alcoylcarbamoyl ou dialcoylcarbamoyl, ou bien
- 10 R₂ et R₃ forment ensemble, avec les atomes auxquels ils sont attachés, un hétérocycle azoté à 5 ou 6 chaînons pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, et éventuellement substitué, par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle ou hydroxy,
- 15 - R₄ et R'₄ sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux hydroxy, alcoyle, hydroxyalcoyle ou alcoyloxy,
- 15 étant entendu que les radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent et lorsque R₄ et R'₄ sont différents, leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges.
- 20 2- Procédé de préparation d'un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on condense l'hydroxylamine dont la fonction hydroxy est de préférence préalablement protégée, sur l'acide de formule générale :



- 25 dans laquelle X, Y, Z, Z', R₁, R₂, R₃, R₄ et R'₄ sont définis comme dans la revendication 1, puis éventuellement réduit le radical vinyène (lorsque Y, Y-Z ou Y-Z' représentent -CH=CH- et lorsque l'on souhaite obtenir un produit pour lequel Y est -CH₂- ou -CH₂-CH₂- et Z et Z' sont -CH₂-), puis élimine si

nécessaire le/les radicaux protecteurs, transforme le cas échéant en un sel et/ou sépare le cas échéant les diastéréoisomères, lorsqu'ils existent.

- 3- Un dérivé macrocyclique de l'acide hydroxamique de formule générale :



- 5 dans laquelle X, Y, Z, Z', R₁, R₂, R₃, R₄ et R'₄ sont définis comme dans la revendication 1, ainsi que leurs formes diastéréoisomères ou leurs mélanges lorsque R₄ et R'₄ sont différents.
- 4- Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient au moins un dérivé selon la revendication 1, à l'état pur ou en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.
- 10



RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2801591

N° d'enregistrement
nationalFA 579737
FR 9915077

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A	WO 99 59568 A (BRITISH BIOTECH PHARMACEUTICALS LTD) 25 novembre 1999 (1999-11-25) * revendication 1 *	1,4	C07D521/00 A61K31/33 A61P31/04
A	US 4 692 510 A (MASATAKA KONISHI ET AL.) 8 septembre 1987 (1987-09-08) * colonne 1 - colonne 2 *	1,4	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.Cl.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
24 août 2000		Van Bijlen, H	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons	
& : membre de la même famille, document correspondant			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☒ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☐ **LINE(S) OR MARK(S) ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

This Page Blank (uspto)